

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

PARIS CLAUDE, RENE, LOUIS

Né le 4 Septembre 1911, à Paris

**LA
MÉTHIONINE**

CHIMIE ET BIOCHIMIE

PRESIDENT : M. POLONOVSKI, PROFESSEUR

LIBRAIRIE JOSE CORTI

11, RUE DE MEDICIS, PARIS

1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

PARIS CLAUDE, RENE, LOUIS

Né le 4 Septembre 1911, à Paris

**LA
MÉTHIONINE**

CHIMIE ET BIOCHIMIE

PRESIDENT : M. POLONOVSKI, PROFESSEUR

LIBRAIRIE JOSE CORTI

11, RUE DE MEDICIS, PARIS

1939

Le Doyen TIFFENEAU

1. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL- LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	COSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



2. Agrégés en Exercice

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Chirurgie médicale.
BENARD (Henri)	Chirurgie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.	
LANTUEJOL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Chirurgie médicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

3. Agrégés rappelés à l'Exercice pour le Service des Examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLET-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

4. Agrégés chargés de Cours de Clinique Annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VAL-LERY-RADOT	
SEZARY	

MM.	
BASSET	Clinique chirurgicale.
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
VELTER	

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

5. Chargés de Cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation in improbation.

A MAMAN

A MON PERE

Sa grande bonté et les sacrifices personnels qu'il m'a consentis m'ont assuré une vie d'étudiant pleine d'exemples et de conseils.

A MA GRAND'MERE

A MES GRANDS PARENTS

In memoriam.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL POLONOVSKI

*Professeur de Chimie biologique
à la Faculté de Médecine de Paris*

*Dès le début de mes études,
pendant mon année de P.C.N.
et alors que sa notoriété
rayonnait déjà bien au-delà
de la Faculté de Médecine de
Lille, il a été pour moi le
conseiller inlassable et indul-
gent dont j'avais besoin.*

*Alors que je ferme le cha-
pitre de ma vie d'étudiant
qu'il me permette de le re-
mercier du fond du cœur
tant pour le passé que pour
l'avenir.*

A TOUS MES MAITRES DE STAGE
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

et notamment à ces cliniciens prestigieux

MONSIEUR LE PROFESSEUR EMILE SERGENT

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND

*dont l'enseignement garde
un éclat particulier dans ma
mémoire.*

A MES MAITRES D'EXTERNAT
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL-LÉON KINDBERG
Médecin de l'Hôpital Beaujon

*Vos grandes connaissances
jointes à l'affabilité de votre
accueil m'ont fait compren-
dre dès le début de mon ex-
ternat l'inestimable valeur du
« patron ».*

MONSIEUR LE DOCTEUR CH. RICHET
Professeur agrégé
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Beaujon

*Je regrette encore la trop
grande rapidité avec laquelle
les mois se sont écoulés dans
votre service tout rempli de
cette atmosphère de sympa-
thie qui n'échappe à per-
sonne.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P.-L. CHIRIE
Accoucheur de l'Hôtel-Dieu, à Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR DIGONNET
Accoucheur des hôpitaux de Paris

*qui m'ont enseigné les ba-
ses solides d'une spécialité
combien intéressante.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR R.-J. WEISSENBACH
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Je n'aurais pu trouver de
maître plus éminent pour
m'initier à la fois à l'étude
de la rhumatologie et de la
dermatologie.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUDE GAUTIER
Médecin de l'Hôpital Lariboisière

*Je garde le meilleur sou-
venir de l'année malheureu-
sement interrompue passée
dans votre service si at-
trayant, si instructif.*

A MES CONFERENCIERS D'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR GUY POUMEAU-DELILLE
Ancien chef de clinique
à la Faculté de Médecine de Paris

*dont les conseils m'ont été
d'un si précieux secours.*

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN BLANQUIN
Ancien chef de clinique
à la Faculté de Médecine de Paris
Ancien aide d'anatomie
à la Faculté de Médecine de Paris
Assistant des Hôpitaux

*dont la valeur chirurgicale
se double d'une gentillesse ja-
mais en défaut.*

A MONSIEUR GEORGES SCHAPIRA
Interne des Hôpitaux de Paris
Licencié es-sciences

*Ta connaissance étendue
de la chimie biologique jointe
à une camaraderie de tous
les instants ont été pour moi
le fil conducteur qui a pré-
sidé à l'élaboration de ce mo-
deste travail.*

A MONSIEUR PIERRE GONNARD
Assistant à la Faculté de Médecine de Paris

AUX MEDECINS AMIS

qui m'ont donné les rudiments de la médecine en clientèle.

LES DOCTEURS J.-L. DELEBECQUE

et RENÉ FAUGERON

A MES CHEFS MILITAIRES

et en particulier

à MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT PREVOT
Médecin-Chef du 4^e R.A.D., à Colmar (Haut-Rhin)

qui m'a acordé des facilités indispensables pour la publication de ces notes.

INTRODUCTION

La méthionine a été isolée en 1923 par MULLER à partir des produits d'hydrolyse de la caséine, sa constitution chimique a été établie par analyse par BARGER et COYNE en 1928, par synthèse la même année par ces mêmes auteurs. La formule de constitution fut confirmée par WINDUS et MARVEL en 1930, par BARGER et WECHSELBAUM en 1931.

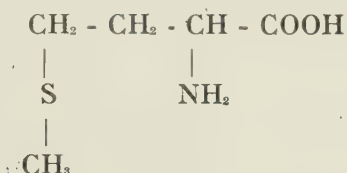
Les perfectionnements apportés à son isolement par PIRIE (1932-33) par HILL et ROBSON (1934) font de cet acide aminé, un de ceux que l'on obtient le plus facilement.

Son importance biochimique s'est révélée considérable depuis que ROSE, DU VIGNEAUD, JACKSON et BLOCK, WHITE ont montré qu'il était *indispensable* à l'organisme animal et ont précisé plusieurs de ses importantes fonctions dans la croissance, la production des phanères, les phénomènes de conjugaison.

CHAPITRE I

CONSTITUTION – HOMOLOGUES DERIVES DE LA METHIONINE

CONSTITUTION : $C_5 H_{11} O_2 NS$



Ce corps est l'acide α -amino- γ -méthyl-thiobutyrique, c'est-à-dire le dérivé méthylé de l'acide α -amino γ -thiobutyrique, homologue supérieur de la cystéine.

P.M. = 149.

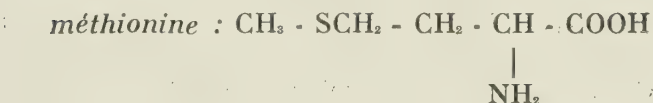
HOMOLOGUES DE LA MÉTHIONINE :

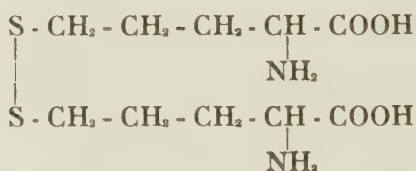
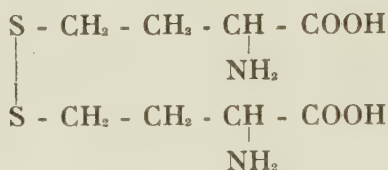
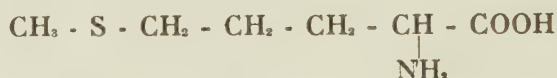
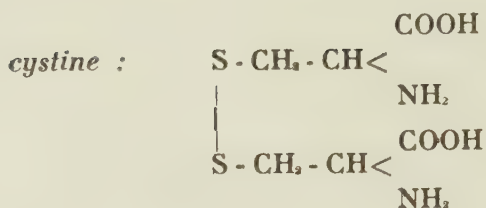
— L'homologue supérieur de la méthionine est l'*homométhionine* ;

— Le produit de la déméthylation et de la condensation de deux molécules est l'*homocystine*, homologue supérieur de la cystine ;

— L'homologue supérieur de l'homocystine est la *pentocystine*.

Formules de ces corps :





PRÉPARATION DE L'HOMOCYSTINE.

On l'obtient en chauffant la méthionine en solution sulfurique 18 N (*cf.* page).

Ce corps est le bis. (γ amino γ carboxypropyle) disulfure.

C'est une substance incolore, cristallisant en pla-

ques hexagonales, se décomposant à 255-260° sans fondre.

Il est possible qu'au cours de l'hydrolyse acide des protéines, l'homocystine se forme à partir de la méthionine, peut-être même cet amino-acide est-il un constituant de la molécule protéique.

SYNTHÈSE DE LA PENTOCYSTINE ET DE L'HOMOMÉTHIONINE.

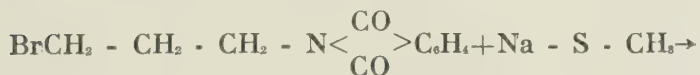
Après réaction de SNH_2 sur le γ bromopropyl phtalimido malonate d'éthyle, saponification, oxydation en disulfure et hydrolyse acide, on obtient la pentocystine, celle-ci par réduction donne la pentocystéine, qui donne l'homométhionine (point de fusion 272-274°) ; par action de ICH_3 se produit la formyl homométhionine (point de fusion : 122-123°).

DÉRIVÉS DE LA MÉTHIONINE.

La chéiroline, retirée de la giroflée



dérive probablement de la méthionine. On l'obtient en traitant la bromo S propyl phtalimide par CH_3SNa . Après hydrolyse du groupe phtalimide, on a le sulfure de méthyls.amino propyle qu'on oxyde en sulfone par MnO.K .



CHAPITRE II

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES

A. — PROPRIETES PHYSIQUES

Corps solide cristallisé incolore, cristallisant en lamelles ou en rosaces, s'il est obtenu à partir d'une solution diluée d'acétone, son point de fusion est de 283° avec décomposition

$$(\alpha)_{\text{D}}^{20} = -7,2 \text{ (solution à 3 \%)}$$

Il cristallise à partir de sa solution aqueuse ou alcoolique sous forme de tablettes blanches dont le point de décomposition est à $272^{\circ}3$ et le pouvoir rotatoire $(\alpha)_{\text{D}}^{16} = -11^{\circ}77$ (solution à 2 %, d'après J. M. Mueller).

— *Solubilité* : il est soluble dans l'eau froide ; sa grande solubilité dans l'eau froide l'oppose à la cystéine et à la cystine, très peu solubles dans les mêmes conditions.

Soluble dans l'alcool bouillant. Un litre d'alcool à l'ébullition dissout 2 gr. 5 de méthionine, alors qu'il ne dissout que 0 gr. 83 de cystine (Lefèvre et Rangier).

La méthionine est soluble dans l'alcool butylique, nous verrons l'importance de ce fait pour son isolement.

Elle est insoluble dans les solvants organiques.

— *Constante de dissociation :*

$\text{pk}'_a = 9,21.$

$\text{pk}' = 11,72.$

Point isoélectrique = 5,74.

Ces valeurs sont caractéristiques des mono-acides monoaminés bien que la valeur de k'_a soit légèrement plus élevée que celle des autres acides aminés.

B. — PROPRIETES CHIMIQUES

1° *La méthionine présente des propriétés générales des acides α aminés* sur lesquels il est impossible de nous étendre.

2° *Elle présente les propriétés générales des acides aminés soufrés.*

a) Le soufre peut seulement être détaché quand on soumet la méthionine à la fusion alcaline avec du sodium ; par contre, porté à l'ébullition dans une solution concentrée de soude, cet acide aminé n'est pas décomposé.

b) *Action des alcalis.* — L'oxydation de la méthionine par voie humide ou sèche en milieu alcalin permet la mise en évidence de soufre sous forme de sulfate ; nous verrons que l'on peut utiliser cette méthode pour le dosage à condition d'observer un certain nombre de précautions.

3° *Propriétés propres à la méthionine.*

a) *Action des acides.*

A) *Sulfurique.* — En chauffant la méthionine en solution sulfurique assez concentrée, on obtient

des traces de disulfure diméthylque et une substance incolore cristallisant en plaques hexagonales, se décomposant à 255-260° sans fondre, c'est l'homologue supérieur de la cystine, homocystine.



B) *Acide iodhydrique*. — Par action de l'acide iodhydrique à chaud, il se forme de l'ICH₃, réaction caractéristique des groupes SCH₃ en l'absence de groupe OCH₃. Cette réaction sera utilisée pour le dosage de la méthionine dans les protides, puisqu'il n'y a pas de méthoxyles.

b) *Action du brome*. — Traitée par l'eau de brome, la méthionine forme une sulfone (—SO₂) très soluble dans l'alcool bouillant qui cristallise par refroidissement de l'alcool (Lefèvre et Rangier), alors que la cystine traitée dans les mêmes conditions, forme un acide sulfonique (—SO₂OH).

C) *Réactions de précipitation et d'identification.*

1) Formation d'un complexe par HgCl₂.

2) Formation de sels de cuivre qui précipitent ; à chaud, il se développe une coloration bleue violette.

3) Formation du p. toluène-sulfonyl de méthionine (point de fusion : 164-165°).

4) Formation de l'hélianthate cristallisé de la méthionine.

5) A signaler que la combinaison de la méthionine avec le chlorure de benzoyl ne forme pas de cristaux insolubles dans l'eau alcaline, comme fait la cystine.

CHAPITRE III

PREPARATION ET SYNTHESE

I. — METHODE DE PREPARATION A PARTIR DE LA CASEINE

Du Vigneaud et Meyer obtiennent la méthionine de la manière suivante : digestion trypsique de la caséine, obtention de la méthionine dans le filtrat résultant de la préparation du tryptophane par le sulfate mercurique en solution acide.

La technique de *Pirie* est très voisine : il traite par l'acétate de mercure et l'acide phosphotungstique le produit d'hydrolyse de la caséine par la pancréatine ; puis il procède au fractionnement par l'alcool butylique et précipite la méthionine par le chlorure mercurique : le rendement est augmenté ; il obtint 1 à 1,4 % de méthionine à partir de la caséine.

II. — METHODE DE STRECKER APPLIQUEE A L'ALDEHYDE (BARGER ET COYNE)

Le méthylmercaptan est condensé avec le β chloropropaldéhyde acétal



Le composé obtenu fournit par hydrolyse l'aldéhyde



Par l'intermédiaire de l'aminonitrile



on obtient finalement l'acide

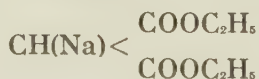


III. — METHODE AU MALONATE D'ETHYL (WINDUS ET MARVEL)

Le chlorure de méthyl thio éthyl



est condensé avec le malonate d'éthyle sodé



pour donner le β méthyl thio éthyl malonate d'éthyle



puis l'acide β méthylthio éthyl malonique qui est bromé en α



L'acide α bromé traité par NH_3 donne l'acide amino malique correspondant



qui est décomposé à 140° avec production de méthionine

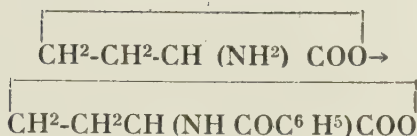


IV. — SYNTHÈSE DE BARGER ET WECHSELBAUM

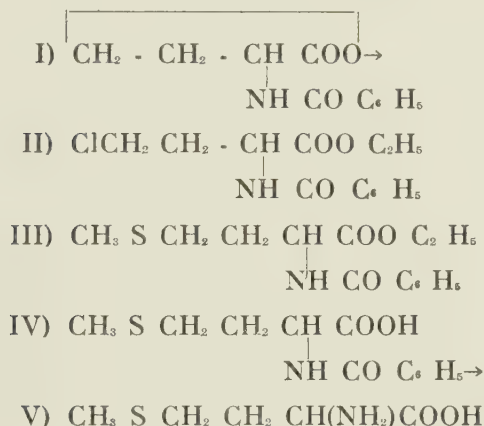
Cette technique a l'avantage sur celle de Barger et Coyne et sur celle de Windus et Marvel de permettre un rendement nettement supérieur.

On fait réagir l'éthylphthalimidomalonate de sodium sur l' α méthylthio β chloroéthane ; on hydrolyse le composé résultant (I) d'abord par un alcali afin d'obtenir l'acide phthalimidomalonique (II), puis par un acide, ce qui permet d'obtenir la méthionine avec un rendement de 58 % (calculé sur la base de l' α méthylthio β chloroéthane employé).





Synthèse. — On traite l' α benzamido γ butyrolactone (I) en suspension dans l'alcool absolu par un courant rapide de HCl sec, ce qui donne l' α benzamido γ chlorobutyrate d'éthyle (II).



VI. — SYNTHÈSE DE LA DIDEUTEROMETHIONINE (W. PATTERSON ET V. DU VIGNEAUD)

A partir du carbure de calcium traité par l'eau lourde, on obtient le dideutéro acétylène, le dideutéroéthylène, le bromure de dideutéroéthylène.

Ce dernier, condensé avec le benzylmercaptan, donne le bromure de dideutérobenzylthioéthylène.

Appliquant la synthèse malonique aux amino

acides, on transforme le dernier composé en dideutérobenzylhomocystéine qui sert à la fois à la synthèse de la tétradeutérohomocystine et de la dideutérométhionine, le premier par réduction par Na en milieu ammoniacal, suivi d'oxydation, le deuxième par réduction, suivi de méthylation.

CHAPITRE IV

SEPARATION ET DOSAGE

A. — SEPARATION

Les méthodes de séparation de la méthionine sont basées sur ses différentes propriétés physiques et chimiques.

Physiques :

Solubilité dans l'alcool butylique (Pirie).

Solubilité dans l'eau.

Chimiques :

Formation d'homocystine.

Formation d'une sulfone.

Formation d'un complexe mercurique.

Formation d'un sel de cuivre.

Formation d'un hélianthate.

Formation du p toluène sulfonyl.

A ces techniques, il faut ajouter une méthode de :

*Séparation de la méthionine de la cystine
et de la cystéine décrite par*

Michel Polonoski et Reine Issartel en 1939

Il est relativement facile de procéder au dosage séparé de la méthionine dans les liquides biologiques en utilisant la technique du micro Leisel de

détermination des groupes O ou S méthylés à condition que le milieu étudié ne contienne pas d'esters ou d'éthers O-méthyliques. Dans le cas contraire, on pourrait aisément pratiquer le dosage du groupement S-CH₃ de cet acide aminé en utilisant pour sa séparation des autres acides aminés soufrés la défécation cadmique que l'un de nous a préconisée pour le premier temps du dosage des amino-acides sanguins.

Le réactif que nous utilisons comporte :

I. — Une solution A de :

3SO ₄ .Cd, 8H ₂ O	40 grs
SO ₄ .H ₂ N	178 cc.
H ₂ O	qsp 1.000

II. — Une solution B de soude normale.

Dans le plasma, nous prenons :

5 cc. de plasma
10 cc. de réactif A

après mélange et quelques minutes de repos, nous ajoutons 4 cc. de B et complétons à 25 cc.

Dans le sang total ou la purée globulaire, nous commençons par hémolyser les hématies par addition de deux parties de H₂O, soit pour 5 cc. de globules, 10 cc. d'eau. Puis nous ajoutons 20 cc. de réactif A et cinq minutes après 8 cc. de solution B et complétons à 50 cc.

Dans ces conditions, le *glutathion réduit ou oxydé, la cystine et la cystéine sont entièrement précipités, tandis que la méthionine passe intégralement dans le filtrat.*

Nous nous sommes assurés par des essais multiples pratiqués tant sur des solutions aqueuses de ces acides aminés isolés ou mélangés que sur des

échantillons de plasma, de sang total, ou d'hématies provenant de sang auquel nous avons ajouté ou non une quantité connue de ces différents acides aminés ou peptides soufrés que la méthionine était bien toujours le seul de ces composants amino-acides azotés et soufrés qui n'était pas éliminé par ce mode de défécation.

Les autres acides aminés soufrés étant précipités par la défécation cadmique, on peut, en utilisant un filtrat silicotungstique et une défécation cadmique, obtenir par différence des azotes amino-acides des deux filtrats et de l'hydrolysât, la *teneur en glutathion et cystine-cystéine*.

Dosages après défécation calmque (1) sur solutions pures

Solution de méthionine pure N/280, (pour 5 cc. de filtrat au 1/5 : 1 cc. N/280.

Solution de chlorhydrate de cystéine N/280, pour 5 cc. de filtrat au 1/5 : 0,03 cc. N/280.

Solution à parties égales contenant glutathion N/280 : cystine N/280 et méthionine N/280.

B. — DOSAGE DE LA METHIONINE

Il existe deux groupes de méthodes de dosage de la méthionine, l'un dose le groupement thiométhyle : $\text{CH}_3 - \text{S}$; l'autre dose le soufre.

(1) La technique utilisée fut-elle celle de Polonovski (oxydation par l'hypochlorite en milieu alcalin).

I. — DOSAGE DU GROUPEMENT THIOMETHYL

I. — *Méthode de Baernstein*

Peser environ 0 gr. 5 de protéine et l'introduire dans une fiole, avec quelques morceaux de porcelaine pour régulariser l'ébullition ; on ajoute 10 cc. de IH pur (dens. 1,7) et la fiole est reliée à un condenseur qui communique avec un flacon laveur et 2 absorbeurs.

Le flacon laveur contient SO_2Cd à 20 % acidifié par SO_2H_2 ; on y ajoute 1 cc. de phosphore rouge en suspension, ceci pour éliminer H_2S , I , et IH qui pourraient être entraînés.

Les flacons absorbeurs contiennent 10 cc. d'une solution de NO_3Ag dans l'alcool absolu. Cette solution est préparée par ébullition de 500 cc. d'alcool absolu contenant 8 gr. de NO_3Ag sous réfrigérant à reflux pendant 1 h. 1/2, la solution doit rester deux jours à la lumière. Elle est ensuite filtrée et gardée en flacon jaune.

Du gaz carbonique, après avoir traversé un flacon laveur, passe alors dans l'appareil, venant d'un réservoir où il est soumis à une pression de 2 « pounds ». Le CO_2 est lavé par NO_3Ag et SO_2H_2 . L'arrivée du gaz est réglée par une pince. Le mélange est porté à ébullition dans le flacon par une petite flamme, et le courant de CO_2 réglé par une seconde pince entre le flacon laveur et le premier absorbeur. Les bulles doivent pouvoir être comptées.

L'eau qui circule dans la jaquette du condenseur doit être à environ 60° . 90 % environ de l'iodure de méthyle se dégage dans la première heure, mais le reste exige habituellement plusieurs heures encore (environ 15 h.), l'appareil fonctionnant la nuit.

Les absorbeurs sont lavés soigneusement après la fin de l'opération, mais le volume doit être réduit au bain-marie à environ 10 cc. La solution transvasée dans une fiole de 50 cc., est amenée par dilution à ce volume et filtrée.

5 cc. du filtrat sont titrés par SCNR 0,02 N après addition de 2 cc. de NO_3H et 2 cc. de solution saturée d'alun de fer.

On fera au préalable un essai à blanc.

2. — *Modifications apportées à la méthode de Bærnstein*

La technique de Bærnstein est délicate, aussi quelques expérimentateurs et Baernstein le premier, se sont efforcés d'y apporter des modifications.

BÆRNSTEIN substitue de l'eau de brome au nitrate d'argent alcoolique pour l'absorption de ICH_3 .

Comme PO_2H_3 a été ajouté pour arrêter l'iode provenant de la réduction de IH , il peut se former des phosphines volatiles qu'arrête Cl_2Cu .

(A signaler que dans le liquide de digestion, se forment par évaporation des cristaux que l'on peut purifier et qui sont des cristaux d'iodhydrate de la thiolactone de l'homocystéine.)

B. KOSSEL et E. BRAND modifient surtout l'appareillage ; ces auteurs notant la formation de *méthylmercaptan* au cours de l'hydrolyse par IH se demandent si celui-ci *n'est formé qu'à* partir du groupement $\text{S} - \text{CH}_3$: ce qui aurait une importance analytique considérable pour la différenciation de $-\text{S}-\text{CH}_3$ et $-\text{O}-\text{CH}_3$; mais si le méthylmercaptan provient bien en majeure partie de la méthionine, il n'en provient pas en totalité ; des protides contenant des sulfates peuvent en former de petites quantités.

LEFÈVRE et RANGIER dans des travaux en cours, qu'ils ont bien voulu nous communiquer, ont modifié la technique de BERNSTEIN.

La critique qu'ils font de la méthode de BERNSTEIN est la suivante :

L'acide iodhydrique est généralement préparé en dirigeant un courant de H_2S sur de l'iode placé dans de l'eau :

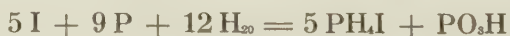


Mais la réaction inverse intervient dans une certaine limite.

D'autre part, on sait que HI s'altère rapidement au contact de l'air et que de l'iode est mis en liberté. Pendant le dosage de CH_3 , le courant de CO_2 s'oppose à la mise en liberté de l'iode. Mais il y a toujours entraînement de ce corps, l'acide employé en renfermant plus ou moins. L'emploi de la solution de sulfate de cadmium a pour but d'arrêter H_2S , car le sulfure de cadmium est insoluble dans l'eau acidulée par SO_2H_2 . La solution cadmique retient aussi HI qui est très soluble et elle pourrait retenir un peu d'iode, bien moins soluble, mais c'est le phosphore ajouté qui absorbe ce dernier corps en donnant la réaction :



Cependant cette réaction n'est jamais complète, car il peut se former de l'iodure de phosphonium, PH_4I , lequel d'ailleurs s'obtient en décomposant l'iodure de P par l'eau suivant la réaction :



Il suffit en effet d'une faible quantité d'iodure de phosphonium, corps assez volatil pour être entraîné par le courant de CO_2 et venir troubler la solution alcoolique de NO_2Ag en donnant AgI qui

s'ajoute à celui fourni par CHI . C'est ce qui se produit quand le courant de gaz est trop rapide.

Aussi la méthode de BERNSTEIN est-elle très délicate, car elle nécessite l'emploi d'un acide iodhydrique très récent, d'un courant de CO_2 se dégageant bulle à bulle et exigeant une surveillance très attentive pendant plusieurs heures.

Les auteurs emploient le dispositif suivant :

CO_2 provient d'un cylindre de la « carbonique française » qui fabrique le gaz par l'oxydation du coke. Le cylindre muni d'un détendeur spécial que l'on règle à la pression manométrique de 0 kg. 750, passe successivement dans de l'eau distillée, du nitrate d'argent en solution aqueuse et de l' SO_3H , concentré qui le dessèche.

L'appareil destiné à la réaction de IH sur le groupe OCH_3 ou SCH_3 consiste en un matras auquel s'ajuste, par un rodage émeri un réfrigérant à air de Vigreux, muni d'un thermomètre à sa partie verticale (CHI bout vers 45°).

Après l'attaque, les gaz se rendent successivement :

1° dans une solution neutre de sulfate de Cd ;

2° dans de l'eau contenant des fragments de Zn pur trempés au préalable dans une solution de SO_4Cu ;

3° dans de l' SO_3H concentré ;

4° dans un tube en V renfermant du marbre concassé dont la solution nitrique ne doit donner aucun trouble avec NO_3Ag , ce dernier tube destiné à recevoir les traces d'acide pouvant être entraînées.

Le Zn retient l'I et l'IH qui n'ont pas été absorbés en totalité par la solution de SO_4Cd . Les iodures de Cd et de Zn étant très solubles dans l'eau il n'y a pas à craindre l'ionisation de CHI avec formation d'iodures métalliques insolubles. Cette ionisation ne se produit que dans deux absorbeurs renfermant 10 cc. d'une solution de NO_3Ag dans l'alcool absolu d'où précipitation complète de l'I sous forme de AgI .

Un troisième absorbeur renferme 5 cc. de la même solution et sert de témoin ; la totalité de CHI étant retenue dans les deux premiers. On a titré la solution argentique avec du thiocyanate

$\frac{N}{50}$ on la titre de nouveau après l'opération en opérant avec une burette divisée en $1/100^{\text{e}}$ de cm^3 ; soit n le nombre de cm^3 provenant de la différence des résultats obtenus avec le $1/10$ des volumes de la solution argentique c'est-à-dire 1 cc.

Comme 1 cc. de thiocyanate correspond à 0,00216 Ag., 0,00254 I, 0,0003 CH_3 , 0,00064 S, on en conclut que la prise d'essai contenait en méthionine :

$$\frac{n \times 0,0064 \times 149}{32} = n \times 0,0298$$

II. — DOSAGE DU S.

A) A. FRIEDRICH et F. MANDL oxydent la substance où ils veulent doser la méthionine en chauffant en tube scellé à $340\text{--}350^{\circ}$ avec NO_3H concentré et NO_2Na .

Le contenu se dissout dans un tube de CARIUS, NO_3H est évaporé et la transformation en sulfate s'effectue en ajoutant de la benzidine et une quan-

tité connue de SO_3H_2 . Le sulfate de benzidine est titré à l'aide de soude 0,02 N.

B) LEFÈVRE et RANGIER (d'après des notes communiquées par ces auteurs). Sous l'influence de corps oxydants, comme l'acide nitrique dilué, l'eau de brome, etc..., la méthionine ne donne pas de corps à fonction acide (Sulfonique- SO_3OH) comme la cystéine et la cystine, mais une sulfone (SO_2) très soluble dans l'alcool tandis que la méthionine y est presque insoluble.

Aussi le dosage total du soufre dans les composés qui renferment la méthionine est-il une opération délicate puisque cet acide aminé ne peut donner d'acide sulfonique par oxydation humide, mais une sulfone, corps beaucoup moins stable que les sulfonates alcalins.

Les composés sulfonés se décomposent en effet à une température inférieure à celle de la fusion du mélange oxydant alcalin, d'où perte de soufre par volatilisation. Il est donc nécessaire de détruire la molécule organique en utilisant, d'abord par voie humide un oxydant très énergique, le chlore accompagné de son composé oxygéné le peroxyde ClO_2 . Pour cela, la substance est mise en contact, à froid, avec de l'eau régale, puis le mélange est chauffé au bain-marie, pendant quelques heures. L'opération s'effectue dans un ballon muni d'un réfrigérant vertical à eau, les deux appareils étant réunis par un ajustage à l'émeri.

Par l'extrémité supérieure du réfrigérant on ajoute quelques gouttes d'une solution saturée de chlorate de sodium (sel très soluble dans l'eau).

La réaction est assez vive, mais le dispositif de l'appareil ne permet aucune perte. Après quelques heures, on ajoute de l'eau et on transvase le liquide

dans une capsule en porcelaine. On évapore au bain-marie, puis on ajoute le mélange oxydo-alcalin et on fond au rouge sombre. Il n'y a pas de déflagration, car la matière organique a été détruite en grande partie au début de l'expérience. En reprenant le résidu de la capsule par HCl , on dose SO_4H_2 par le chlorure de baryum.

C. — Nouvelle technique de Bærnstein

La cystine est réduite quantitativement en cystéine par IH et peut être dosée par une méthode colorimétrique (SULLIVAN, FOLIN, MARENZI).

Il faut trouver une méthode de dosage de la thiolactone de l'homocystéine qui se forme dans ces conditions à partir de la méthionine et constitue le résidu non volatil.

La difficulté est de choisir un oxydant spécifique capable d'ouvrir l'anneau thiolactone. La présence de cystéine dans les produits d'hydrolyse limite encore le nombre de méthodes utilisables.

On peut doser la cystéine dans une solution acide sans qu'intervienne la thiolactone. Après avoir déterminé la cystéine on peut ouvrir l'anneau thiolactone par un alcali et oxyder l'homocystéine résultante par le tétrathionate dont on dose l'excès par l'iodate.

CHAPITRE V

REPARTITION DE LA METHIONINE

LA TENEUR EN METHIONINE DE DIFFERENTS PROTIDES

La méthionine existe dans presque toutes les substances protidiques (BÆRNSTEIN) surtout d'origine animale. C'est, en effet, à partir de la caséine que MÜLLER (J.-H.) par hydrolyse enzymatique l'isola. Il obtint à partir de 30 kg. de caséine, 10 grammes de méthionine cristallisée ; la méthionine fut identifiée par BARGER.

La teneur d'un certain nombre d'albumine en méthionine est la suivante : la caséine en contient 3,5 % ce qui correspond à la moitié de la teneur totale en soufre.

On la trouve également dans la kératine de corne,

dans l'ovalbumine (4,47 %),

la lactalbumine (2,6 %),

la fibrine (2,4 %),

la zéïne (2,4 %),

l'édestine (2,1 %),

la gliadine (2 %),

l'arachine (0,5 %),

et dans presque toutes les substances protéïques (BÆRNSTEIN), surtout celles d'origine animale.

PLIMMER et LOCONDES ont précisé la teneur en méthionine du caséïnogène et de la lactalbumine du lait de femme et du lait de vache.

Les chiffres sont les suivants :

Pourcentage en méthionine :

caséïnogène humain 2,7 %,
caséïogène de vache 2,89 %,
lactalbumine humaine 1,40 %,
lactalbumine de vache 2,29 %.

TENEUR EN METHIONINE DE DIFFERENTS ALIMENTS

1° ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE.

La teneur en méthionine de la *viande de bœuf* est de 0,21 % si on la rapporte au poids total et de 1,06 % si on la rapporte au poids de l'albumine qu'elle contient.

L'œuf : Le blanc d'œuf contient 3,1 % de méthionine alors qu'il ne contient que 2,5 % de cystine.

Le jaune d'œuf contient 1,94 % de méthionine alors qu'il contient 2,06 % de cystine.

La teneur en cystine et en méthionine des albumines totales du poisson, du lait et des lentilles est d'après SHARPENOK et ERWIN :

	Cystine	Méthionine
Poisson	1,49	3,25
Lait	0,98	3,10
Lentilles	1,51	0,82

TOMIYAMA a étudié la teneur en méthionine des

protéines musculaires de poisson	0,52 %
protéines musculaires de baleine	0,37 %
protéines de soja	0,08 %

REPARTITION DE LA METHIONINE DANS DIFFERENTS ORGANES

La teneur en méthionine a surtout été étudiée dans les *phanères*.

Nous insisterons sur le cas particulier de la *laine*.

La teneur en méthionine des diverses laines représente de 4,4 à 4,8 % de la teneur en soufre total (John BERRITT) le reste provenant essentiellement de la cystine.

TENEUR EN METHIONINE DES DIFFERENTES HUMEURS

URINES. — Le soufre urinaire est représenté par des sulfates minéraux : 1 gr. 830 en ions (SO_4) = 100 ;

des esters-sulfate : 0,155 en ions (SO_4) = p. 100 ;

du soufre organique : 0,368 en ions (SO_4) = p. 100.

Le soufre organique représente donc 15 % du soufre, total (SALKOWSKI, LEFÈVRE et RANGIER.)

Les corps organiques soufrés comprennent :

- 1° des sulfoyanures,
- 2° de l'hydrogène sulfuré (exceptionnellement),
- 3° des thiosulfates,
- 4° de la taurine et de l'acide taurocarbonique,

5° de la méthionine (traces),

6° de la cystine : normalement il y en aurait 0 gr. 01 à 0 gr. 03 (d'après BAUMANN, LOONEY, BERGLUN et GRAVES). SULLIVAN et HESS dosent la cystine par la réduction du naphto-quinone-1-2-sulfonate de sodium, ne trouvent que des traces de cystine libre dans l'urine normale, après hydrolyse la cystine augmente considérablement.

Dans certains cas pathologiques la teneur en cystine atteint 0 gr. 50 par 24 heures ; on peut même observer la formation de calculs vésicaux : mais la cystinurie est une affection très rare.

7° des substances organiques soufrées mal définies,

8° l'urochrome : principal représentant du soufre neutre de l'adialysable urinaire.

Cherchant à préciser sous quelle forme est répartie la plus grande partie du soufre organique urinaire L. et R. concluent qu'il existe :

1° de l'acide sulfocyanique : 2,6 % ;

2° des polypeptides à groupement méthionine : 11 % :



3° des polypeptides à groupement cystéine : 25 % :



ou cystine :



4° des polypeptides à groupement sulfonique : 61,4 % :



SANG. —Les documents sont peu nombreux : nous rappellerons ici le travail de POLONOVSKI et Mlle ISSARTEL qui étudient la répartition entre globules et plasma d'une solution de méthionine.

Ces auteurs ont effectué une série de dosages avant et après addition d'une partie de solution de méthionine N/28 et d'une partie de solution de cystéine N/28 pour 10 parties de sang total. (N amino-acide pour 1000.)

Plasma	20 mg.
Globules	42 mg.

Après addition de méthionine et de cystéine :

Plasma	77 mg.
------------------	--------

La différence donne 57 pour 1.000 d'azote méthionique dans le plasma et 29 pour 1.000 dans les globules.

Ces expériences montrent évidemment que la méthionine ajoutée au sang total oxalaté ne se répartit pas uniformément entre les globules et le plasma puisque l'on voit que les deux tiers environ restent dans le plasma et que la concentration en volume est aussi largement supérieure (52 % dans le plasma et 28 % pour les globules.

INSULINE. — KASSEL et BRAND ont déterminé la présence de 0,7 % de méthionine, le reste du soufre étant sous forme de cystine.

VENINS. — La crotoxine contient : 12,2 % de cystine ; 1,66 % de méthionine (ce qui représente 1,3 % du S total).

Cette teneur en méthionine confère à la crotoxine un poids moléculaire minimum de 11.000 ; les déterminations de SVEDBERG indiquent que la valeur réelle est probablement 3 à 6 fois plus élevée.

Si l'on admet provisoirement une valeur de 33.000, on obtient un rapport cystine-méthionine de 18 à 3 ; la teneur en soufre de la méthionine correspondrait à 41 atomes de S, dont 38 pour la cystéine et 3 pour la méthionine (SLOTTA et FORSTER).

La forme sous laquelle la méthionine préexiste dans les êtres vivants a été discutée.

Existe-t-elle sous forme de méthionine, acide aminé combiné aux autres acides aminés, formant des polypeptides ?

Existe-t-il dans la nature de l'homocystine ?

Existe-t-il une α amino γ butyrolactone (hypothèse de HILL et ROBSON) ?

Toutes ces hypothèses ne sont pas contradictoires et ces différentes formes peuvent peut-être même coexister,

CHAPITRE VI

ROLE DE LA METHIONINE EN BIOLOGIE

La ration alimentaire doit apporter chaque jour deux catégories essentielles de substances nutritives.

1° *des substances énergétiques* (protides, lipides, glucides) qui doivent exister globalement en quantité suffisante.

2° *des substances non énergétiques, spécifique-indispensables* : dont les unes sont les activateurs des réactions chimiques intra-cellulaires, dont les autres sont les matériaux bruts des réparations ou des constructions cellulaires : ce sont des principes minéraux, des vitamines, certains acides aminés.

La découverte de certains acides aminés indispensables a précédé de peu celle des vitamines ; mais les travaux concernant les vitamines ont été infiniment plus nombreux.

Aux travaux classiques de HOPKINS, OSBORN et MENDEL a succédé un ensemble de travaux, surtout américains, dont les principaux sont dûs à ROSE.

Les méthodes usuelles auxquelles on a recours dans l'étude des acides aminés consistent à donner aux animaux en expérience (généralement le rat pour l'étude globale du poids, et le chien pour l'étude du bilan azoté) soit des protides incomplets, soit, ce qui est plus difficile, des protides complets

débarrassés de l'acide aminé à étudier, soit, ce qui est mieux encore un mélange artificiel d'acides purs.

C'est par ces techniques que MEYER et ROSE ont découvert un nouvel acide aminé dont ils ont déterminé en 1936 la configuration spatiale : la thréonine.

C'est par ces techniques que WOMACK et ROSE ont établi la liste des acides aminés indispensables :

Parmi les 22 acides aminés connus, sont indispensables :

- La méthionine,
- L'isoleucine et la leucine,
- La lysine,
- La thréonine,
- La phénylalanine, l'histidine et le tryptophane.

Ils sont indispensables à dose extrêmement faible, ils ne peuvent être remplacés par aucun autre acide aminé ni par les composés qui en dérivent.

Ces notions, valables pour le rat, sur qui les expériences ont été surtout conduites, semblent pouvoir, sans que l'on puisse l'affirmer encore d'une manière absolue, être étendues à l'homme.

I. — LE BESOIN EN METHIONINE

Le caractère indispensable de la méthionine dans la ration est de découverte récente ; pendant longtemps, on a cru que la cystine était l'acide aminé soufré indispensable.

Les travaux de Rose, de du Vigneaud, de Jackson et Block, et de leurs collaborateurs, ont montré que des régimes carencés en cystine voyaient les

effets de cette carence supprimés par l'administration de méthionine sous ses deux formes *d* et *l*.

Dans la valeur alimentaire des protides, il faudra désormais tenir compte non seulement de la teneur en cystine, mais encore de la teneur en méthionine. Les expériences conduites avec les acides aminés administrés en nature et celles conduites avec des protides dont la teneur en ces acides aminés est élevée (caséine, lactalbumine) (Brand, Cohill et Cossel), ont donné, en effet, les mêmes résultats : le catabolisme de la méthionine, de la cystéine, de la cystine est le même dans les deux cas.

Catabolisme de la méthionine

Le fait que l'on peut remplacer la cystine par la méthionine parût surprenant tant que l'on crût à la stricte spécificité de la cystine. Mais si l'on admet que la cystine est une étape normale dans le catabolisme de la méthionine, la substitution de la cystine par la méthionine s'explique très simplement :

La méthionine peut perdre facilement son groupe méthyle terminal soit au laboratoire, soit dans l'organisme (hypothèse de R. W. VIRTUE et H. LEWIS).

Le produit de la déméthylation et de la condensation de deux molécules est l'homocystine, homologue supérieur de la cystine. Ce corps, que du VIGNEAUD et ses collaborateurs ont pu obtenir par synthèse, s'est montré sous ses deux formes *d* et *l* un substitut efficace de la cystine. On passerait de l'homocystine à la cystine par une voie inconnue. Par contre, la *pentocystine*, homologue supérieur de l'homocystine et l'*homométhionine*, ho-

mologue supérieur de la méthionine, se sont montrés inefficaces. Sans doute l'organisme ne parvient-il pas à les dégrader au niveau de leurs homologues inférieurs.

Le besoin de cystine ou de méthionine n'est pas du tout un besoin spécifique en radical-S-S-, et des corps tels que l'acide dithiopropionique



ou la cystamine ne peuvent remplacer la cystine dans l'alimentation.

Norman PIRIE, d'une part, VIRTUE et H. LEWIS, d'autre part, ont étudié l'effet de l'ingestion ou de l'injection de divers dérivés de la méthionine ou de la cystine en dosant dans l'urine s oxydé et s neutre ; les s éthyl et s benzylystine s'oxydent très peu, la s méthylcystéine est trop toxique pour qu'on puisse correctement apprécier son degré d'oxydation ; la benzoïl méthionine s'oxyde très peu : l'oxydation du soufre ne s'effectue donc normalement que si le groupement α aminé est libre (il en est, en effet, de même pour la cystine).

Observations chez des cystinuriques

Diverses études sur les cystinuriques ont apporté un ensemble de faits cohérents sur le catabolisme de ces composés sulfurés.

La cystinurie est une affection sans caractère de gravité, se traduisant par la présence dans l'urine de dépôts cristallins de cystine, s'accompagnant également de calculs de cystine dans la vessie, l'uretère, parfois même dans les tissus.

On a reconnu que le cystinurique était un individu qui avait perdu la faculté de dégrader une partie de ses acides aminés. La cystinurie n'est

qu'un témoignage de ce manque de dégradation lié à l'insolubilité presque complète de cet acide aminé. En effet, le cystinurique présente en même temps de la tyrosinurie, de la phenylalaninurie... c'est un amino-acidurique.

Ceci a été une première preuve qu'à l'origine du métabolisme se trouve les acides aminés eux-mêmes, que les protéides passent tous par le stade d'acides aminés au cours de leur dégradation.

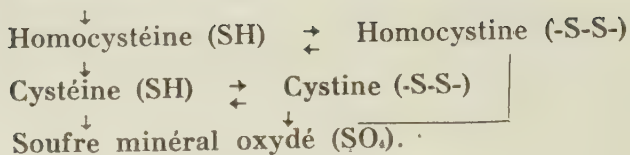
Chez les malades cystinuriques, *la cystine ingérée n'est pas la cystine excrétée* ; l'ingestion de cystine n'augmente pas la cystinurie et la cystine ingérée est transformée en sulfates. Il en est de même de l'ingestion d'homocystine.

Par contre, l'ingestion de cystéine, d'homocystéine, de méthionine et du dérivé hydroxylé de la méthionine augmente la cystinurie ; lorsque le groupement α aminé de la méthionine est bloqué comme dans la benzoyl-méthionine, l'oxydation ne s'effectue pas.

BRAND, COHILL et BLOCK arrivent à la conception suivante : la déméthylation de la méthionine dans l'organisme conduit à l'homocystéine sous sa forme réduite, qui se met en équilibre avec sa forme oxydée, l'homocystine. De celle-ci, on peut passer au soufre des sulfates par un mécanisme encore inconnu.

En même temps, l'organisme passe de l'homocystéine à la cystéine (homologue inférieur) qui se met aussitôt en équilibre avec sa forme oxydée, la cystine. De la cystine, on peut passer aussi directement aux sulfates. Enfin, la cystéine s'oxyde aussi en sulfate, mais par une voie différente :

Méthionine



Chez les cystinuriques, le glutathion se comporte comme la cystine, ce qui laisse supposer qu'il passe à la forme oxydée -S-S- avant d'être hydrolysé.

L'idée des auteurs américains est que le catabolisme des formes sulfhydrilées (SH) est différent de celui des formes disulfurées (-S-S-) et que la cystinurie est due à un *mauvais fonctionnement dans le mécanisme d'oxydation directe de la cystéine*.

La cystine des cystinuriques proviendrait de la fraction de la méthionine alimentaire initiale, qui continue à se cataboliser par l'intermédiaire des formes réduites.

II. — ROLE DE LA METHIONINE DANS LA CROISSANCE

La cystéine et, par conséquent, la méthionine jouent un rôle essentiel dans la croissance.

A) ROLE DANS LA CROISSANCE. — Des expériences ont été conduites par différents auteurs sur le rat blanc surtout, mais aussi sur le chien, le lapin, la souris, le chat, le pigeon. HAMMET et PADIS ont expérimenté sur un invertébré marin, *obelia geniculata*.

La carence en cystéine ou en méthionine détermine un arrêt de croissance : inversement, si on

entrave artificiellement la croissance de jeunes rats, qui reçoivent une nourriture pauvre en protéines, par addition d'acide mono-idoacétique, on peut faire cesser cet arrêt de croissance par l'administration de *l* cystine ou de *dl* méthionine (Abraham WHITE).

Nous rappellerons les expériences de WOMACK, KEMMERER et ROSE : ces auteurs ont nourri des rats avec des acides aminés, purifiés, tous cristallisés au moins trois fois, chez qui la réaction de SULLIVAN était négative.

La cystine, elle, avait été cristallisée six fois.

La *l* leucine contenant souvent des traces de méthionine, on a eu recours uniquement à la forme synthétique.

Ce mélange était composé de :

3 gr. de glycine,
3 gr. 80 d'alanine,
16 gr. de valine,
18 gr. de leucine,
8 gr. d'isoleucine,
2,5 de norleucine,
8 gr. de proline,
2 gr. d'hydroxyproline,
7 gr. 70 de phénylalanine,
22 gr. d'acide glutamique,
4 gr. 10 d'acide aspartique,
3 gr. de serine,
6 gr. 50 de tyrosine,
5 gr. de chlorure d'histidine,
6 gr. 35 de chlorure d'arginine,
19 gr. 25 de chlorure de lysine,
2 gr. 25 de tryptophane,
18 gr. 35 de bicarbonate de soude,
1 gr. 605 de ce mélange contenait 1 gr. d'acide aminé.

Avec ce mélange, ils établissent les types de régime en additionnant :

dextrine,
sucre,
mélange salin de Osborne et Mendel,
agar-agar,
huile de foie de morue,
axonge.

La teneur en cystine et en méthionine de ces quatre types de régimes était :

Régime n° I. — 0,6 % de *dl* méthionine ; 0,3 % de *l* cystine.

Régime n° II. — 0,6 % de *l* cystine, pas de méthionine.

Régime n° III. — 1,4 % de méthionine, pas de cystine.

Régime n° IV. — Ni cystine, ni méthionine.

Ces quatre régimes contenaient 18 % d'acides aminés actifs.

On avait ajouté également 75 milligr. de vitamine B du commerce par animal et par jour.

Les régimes furent donnés à 17 rats pendant 12 jours.

Les résultats en furent les suivants :

Avec le régime IV, on obtint une perte de poids très rapide.

La croissance fut aussi rapide pour les deux types de régime I et III.

Le régime II, qui contenait seulement de la cystine, amena une perte de poids moins rapide que le régime IV.

Les auteurs concluent donc, à juste titre, que

la cystine est incapable d'assurer seule la croissance des jeunes rats.

B) DÉRIVÉS ACTIFS. — Parmi les dérivés de la méthionine ou de la cystéine, dont la carence détermine un arrêt de croissance du rat blanc, il faut citer :

Le chlorhydrate de l'éther méthylique de la cystéine ;

L'acide γ méthylthio. α hydroxybutyrique sous forme de sel de zinc ;

La formyl *l* méthionine ;

Par contre :

La formyl *d* méthionine,

La benzyl S méthionine,

La méthyl S méthionine,

L'éthyl S méthionine,

Le benzoyl S méthionine,

sont sans effet.

d et *l* méthionine ont la même activité (BLOCK et JACKSON), fait qu'il importe de souligner, car il s'oppose à la stricte spécificité stéréochimique de la cystine : la *l* cystine, forme naturelle, est active ; la *dl* cystine l'est deux fois moins ; la *d* cystine ne l'est pas du tout.

C) PHÉNOMÈNES CHIMIQUES ACCOMPAGNANT L'ARRÊT DE CROISSANCE. — Si le rôle fonctionnel de la cystine n'a pu être étudié, LEE et LEWIS ont cependant précisé les phénomènes chimiques qui se produisent lorsqu'on arrête la croissance par la carence en cystine. Le pourcentage de soufre dans tous les tissus étudiés est plus fort chez les animaux recevant une quantité de cystine suffisante que chez les animaux carencés.

Ces auteurs, d'autre part, ne relèvent aucune différence entre la teneur en protéines totales chez les animaux normaux et chez les carencés. L'augmentation du soufre chez les animaux normaux concerne donc le soufre non protéique. La diminution du soufre non protéique dans la carence doit donc porter sur des composés solubles, forme d'équilibre entre les protides des tissus et le milieu intérieur.

III. — ROLE DE LA METHIONINE DANS LA PRODUCTION DES PHANERES

La méthionine joue un rôle important dans la production des phanères : l'addition de méthionine dans un régime de base détermine une augmentation de la croissance des poils dont la teneur en soufre total et en cystine est augmentée (Virginia HEARD et Howard LEWIS).

GARDNER et MARTIN ont consacré un intéressant travail à l'utilisation des composés sulfurés par le rat « Hairless ». Ce gène mendélien autosomal et récessif aboutit chez le rat à une calvitie subtotale. L'ingestion prolongée d'un supplément de cystine et mieux de cystéine amène un développement pileux assez abondant, provisoire avec la cystine, plus durable avec la cystéine. Là glutathion est inefficace, il n'est sans doute pas hydrolysé par le rat affecté du gène « Hairless ». On n'observe pas de cystinurie. L'hypothèse la plus vraisemblable est que chez le rat « Hairless », le besoin fonctionnel de cystine est dérégulé et fait gaspiller à l'animal toute la cystine alimentaire, puisque l'addition de cystine permet le développement des follicules pileux.

Ce que l'on sait du métabolisme de la méthionine permet de supposer que ces résultats valent pour celle-ci.

Une application curieuse du rôle de la méthionine dans la production des phanères a été mise en œuvre par MARSTON. Cet auteur détermine une augmentation du développement de la laine portant sur la longueur et le diamètre des poils, en administrant de la méthionine à des moutons : l'augmentation est plus importante si on utilise la cystine. Ainsi, à titre d'exemple, l'injection sous-cutanée de 1 gr. par jour pendant huit jours de 1 cystine détermine une augmentation de croissance de 34 %.

IV. — L'INTERVENTION DE LA METHIONINE DANS LES PHENOMENES DE CONJUGAISON

A) CAS DU MONOBROMOBENZÈNE. — WHITE et JACKSON, administrant per os du monobromobenzène, déterminent un arrêt de croissance des jeunes rats. Le fait peut s'expliquer par l'augmentation considérable des exigences de l'organisme en cystine et méthionine, qui, conjugués au monobromobenzène toxique, forme l'acide *p. bromophényl mercapturique*, inoffensif. La preuve en est que l'adjonction à la ration de cystine ou de méthionine rétablit la croissance normale et que l'on trouve dans les urines le corps sus-mentionné : la taurine, le sulfate de soude et le mélange d'acides aminés provenant de l'hydrolyse de la caséine n'ont, à ce point de vue, aucune action. Ces résultats ont été confirmés par quelques auteurs : VIRTUE, STEKOL en particulier.

B) CAS DE L'ACIDE CHOLIQUE. — WHITE a étendu ces résultats à un corps qui est un produit normal du métabolisme : l'acide cholique.

Des rats recevant une ration moyennement riche en cystine croissent assez lentement. L'adjonction d'acide cholique à raison de 0,80 % de la ration totale arrête aussitôt la croissance. L'adjonction d'un supplément de cystine (0,36 %) ou de méthionine (0,45 %) permet la reprise de la croissance normale. Ni la glycine, ni la taurine ne peuvent remplacer la cystine dans ce rôle anti-toxique. WHITE pense que la cystine bloque directement l'acide cholique en donnant l'acide taurocholique : une expérience de R. W et M. E. VIRTUE est significative à cet égard : après administration d'acide cholique à des chiens porteurs d'une fistule biliaire depuis quelques jours, l'administration supplémentaire de cystine ou de méthionine augmente la teneur en acide taurocholique de la bile ; l'administration d'homocystine, sauf dans une expérience douteuse, ne détermine pas cet effet, le soufre de cet homocystine est excrété dans l'urine sous forme de soufre inorganique. Si cette fonction antitoxique s'exerce normalement dans l'organisme, il y a sans doute pour le groupe (cystine + méthionine) nécessité d'une ration d'entretien, distincte de la ration de croissance déjà connue.

V. — PHENOMENES ACCESSOIRES

Effets de l'administration de la méthionine sur l'accumulation des lipides dans le foie

HELEN F. TUCKER et Hc. ECKSTEIN ont montré que l'addition de méthionine à un régime de base fa-

vorisant le dépôt des lipides dans le foie ; l'augmentation était de 41 % avec la méthionine, elle était d'ailleurs de 57 % avec la cystine.

*Effets de la méthionine
sur la coagulation du sang*
(STEINER)

La méthionine administrée par voie intra-veineuse chez l'homme prolonge le temps de saignement et le temps de coagulation ; il en est de même pour la cystine.

VI. — METHIONINE
ET PHENOMENES DIASTASIQUES

F. et N. BERNHEIM étudient l'oxydation enzymatique de certains amino-acides et en particulier la méthionine.

Les reins d'un rat sont pulpés avec du sable à un pH de 7.8 en milieu phosphaté, filtrés, amenés à un pH de 6.9 et mélangés à de la « cellite ».

le résidu est élué avec 6 cc. d'une solution à 0,05 de phosphates à pH 7.8 et 1 cc. de carbonate de sodium, centrifugé et dialysé pendant une à deux heures. La préparation ne décolore pas le bleu de méthylène, elle provoque l'oxydation rapide dans ac. aminés surtout les isomères non naturels.

Dans ces conditions, la *dl* méthionine est rapidement oxydée, fait qu'a observé également PIRIE.

VII. — METHIONINE ET PHENOMENES BACTERIENS

L'influence de la méthionine sur la multiplication de différentes bactéries a été faite dans des conditions trop diverses pour qu'on puisse en tirer une loi générale. Aussi rappellerons-nous quelques-unes de ces expériences.

Paulette CHAIX et Claude FROMAGEOT ont étudié l'action de quelques dérivés sulfurés sur la fermentation du glucose par la bactérie propionique : ils utilisent les bactéries en quantité inférieure à la quantité limite et étudient soit la quantité de glucose disparue, soit la quantité de CO_2 dégagée (par la méthode manométrique de BARCROFT-WARBURG) et constatent que, comme la cystine, le glutathion (forme oxydée et forme réduite), l'acide thiolactique et thioglycolique, la méthionine active le métabolisme de ces bactéries.

P. FILDER et G. N. RICHARDSON ont étudié l'influence des composés soufrés appartenant au groupe mercaptan sur la croissance du staphylocoque doré : si la cystine favorise tout spécialement la multiplication des staphylocoques dorés, la méthionine n'agit que très peu sur la croissance si elle est le seul composé soufré du milieu, mais active les effets de la cystine. Dans le cas du staphylocoque doré, la méthionine et l'homocystine peuvent remplacer la cystine. Mais ils sont beaucoup moins actifs que chez les animaux : c'est là une différence remarquable qui mériterait d'être expliquée.

H. A. KOSER et ses collaborateurs établissent un milieu synthétique impropre à la croissance de microorganismes déterminés et recherchent dans

quelles conditions, on peut modifier les propriétés de ce milieu ; ils constatent entre autres faits que la *dl* méthionine seule ne détermine pas de modification, mais qu'associée à d'autres corps tels que le glutathion, l'acide phénylacétique, l'acide ascorbique, elle détermine une augmentation de la croissance de ces bactéries.

F. BERSTEIN et ses collaborateurs ont montré que le *proteus vulgaris* en milieu phosphaté oxyde rapidement la méthionine avec utilisation d'un atome d'oxygène par molécule. Ils proposent d'utiliser cette propriété comme méthode de dosage.

JAMES C. ANDREW a étudié la production de H_2S à partir de différents acides aminés, dont la méthionine, à l'aide d'un mélange de microorganismes obtenus à partir de la muqueuse de l'intestin grêle du chien. Ces microorganismes ne décomposent pas mieux les *l* isomères que les *d* isomères.

VIII. — ROLE DE LA METHIONINE CHEZ L'HOMME

A la lumière des travaux précédents, il est probable que la méthionine est également indispensable à l'homme, aussi peut-on poser le problème des effets d'une carence éventuelle en méthionine et des circonstances dans lesquelles celle-ci peut se produire.

La méthionine est, on le sait, extrêmement répandue dans les protéines animales, elle est beaucoup moins répandue dans les protéines végétales, aussi, une alimentation strictement végétarienne

est peut-être susceptible de déterminer une carence relative en méthionine.

Si, d'autre part, on veut bien considérer la fréquence et la variété des déséquilibres alimentaires décrits ces dernières années, tels que : déséquilibre entre diverses vitamines, entre vitamines et substances minérales, entre vitamines et substances organiques, entre divers éléments minéraux, etc., on peut se demander si une carence incomplète en méthionine peut voir ses effets révélés par un déséquilibre alimentaire complexe dont nous n'entrevoions même pas, à l'heure actuelle, la nature.

Les effets de cette carence seraient un arrêt de croissance, un trouble de la production des phanères.

Peut-être y aurait-il lieu d'étudier les effets de la méthionine comparés à ceux de la cystéine dans l'insuffisance surrénale.

CONCLUSIONS

1° La méthionine est un acide aminé soufré dont la constitution, les propriétés, la préparation et la synthèse ont été bien précisées ces dernières années.

2° Nous avons contribué à mettre au point une technique nouvelle de séparation de la méthionine de la cystéine et de la cystine en utilisant la propriété qu'ont ces deux dernières de précipiter par le sulfate de cadmium.

3° L'importance biochimique de la méthionine est considérable : la méthionine est un acide aminé indispensable ; elle joue un rôle capital dans la croissance, la production des phanères, et dans certains phénomènes de conjugaison.

4° La méthionine est très répandue dans les albumines animales : aussi les phénomènes de carence en méthionine sont-ils probablement très rares chez l'homme ; mais peut-être une carence incomplète peut-elle voir ses effets révélés par des déséquilibres alimentaires complexes.

Le Président de la Thèse : M. POLONOVSKI

Vu : Le Doyen, M. TIEFENEAU

Vu et permis d'imprimer : Le Recteur de l'Académie,
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN EMIL AND KURT HEYNS. — Identification of methionine in the keratin of the Star horn. 2. *Physiol. chem.* **287**. 191. 2. (1938.)
- ANDREW J. C. JOHNSTONE C. G. AND ANDREWS K. C. — The absorption of cystine, methionine and cythic acid from intestinal loops of dogs. *Am. J. Physiol.* **188**. 93 (1936).
- ANDREW JAMES C. — Reduction of certain sulfur compounds to hydrogen sulfide by the intestinal microorganism of the dog. *J. Biol. Chem.* **122**. 687-92. (1938).
- BACKER H. S. — Introduction de chlore dans l'acide nitro méthionique. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* **54**. 699-904. (1935).
- BAERNSTEIN HARRY D. — The determination of methionine in proteins. *J. Biol. Chem.* **97**. 663. 8 (1932).
- BAERNSTEIN HARRY D. — A modification of the method for determining methionine in proteins. *J. Biol. Chem.* **106**. 451. 6. (1934).
- BAERSTEIN HARRY D. — The sulfur distribution in proteins. 11. The combined methods for the determination of cystine methionine and sulfates in hydriodic acid digests. *J. Biol. Chem.* **115**. 33. 6. (1936).
- BAERSTEIN HARRY D. — A new method for the determination of methionine in proteins. *J. Biol. Chem.* **115**. 25.32. (1936).
- BARGER GEORGES AND F. F. COYNE. MIN. EDIMBOURG. — The amino acid methionine Constitution and synthèse. *Bioch. J.* **22**. 1417. 25. (1938).
- BARGER G. ET WEICHSELBAUM T. E. — New syntheses of methionine. *Biochem. J.* **25**. 997. 1000. (1931).
- BARGER G. AND WEICHSELBAUM T. E. — Al methionine. *Org. Syntheses.* **14**. 58. 60. (1934).
- BARRIT JOHN. — Methionine in wool. *Nature.* **131**. 689. 90. (1933).
- BARRITT JOHN. — Distribution and origin of sulfur in wool. Methionine in wool. *Biochem. J.* **28**. 1. 5.

- (1934).
- BERNHEIM FREDERICK AND BERTEIN MARY L. C. — The purification of the enzymes which oxydize certain amino acids. *J. Biol. Chem.* **109**. 131. 40. (1935).
- BERNHEIM FREDERICK, BERNTEIN MARY L. L. AND WEBSTER M. DOROTHY. — Oxydation of certain amino acids by resting. *Proteus vulgaris*. *J. Biol. Chem.* **110**. 165. 72. (1935).
- BLOCK ET JACKSON. — Le métabolisme de la cystine et de la méthionine. *J. Biol. Chem.* **97**. Proc. CVI. (1932.)
- BRAND, COHILB ET HARRIS. — *J. Biol* **109**. 69. (1935).
- BRAND ERWIN COHILL GEO F. and MEYER M. HARRIS. — Cystinurie II. The metabolism of cystin, cysteine methylthionine and glutathion. *J. Biol. Chem.* **109**. 69. 83. (1935).
- BRAND, COHILL ET BLOCK. — *J. Biol. Chem.* **110**. 399. (1935).
- BRAND ERWIN, BLOCK RICHARD S., KASSEL BEATRICE AND COHILL GEO F. — Cystinuria V The metabolism of casein and lactalbumin. *J. Biol. Chem.* **119**. 669. 80. (1937).
- BRAND ERWIN COHILL GEORGES F. AND KASSEL BEATRICE. — Cystinuria VIII. The metabolism of cristalline egg albumin. *J. Biol. Chem.* **125**. 415. 22. (1938).
- D. BREESE JONES. — Wheat. Its proteins and nutritional properties. *Cereal Chem.* **14**. 771. 82.
- BUTZ. — Décomposition thermique de la méthionine en solution acide. *J. Biol. Chem.* **97**. XXI. (1932).
- CHAIX, PAULETTE AND FROMAGEOT, CLAUDE. — *Bull. Soc. Ch. Biol.* **18**. 1436. 53. (1936).
- CHAIX, PAULETTE ET FROMAGEOT, CLAUDE — Compte rendu Ac. Sc, **202**. 983. 4. (1936).
- CHAIX, PAULETTE ET FROMAGEOT, CLAUDE. — *Enzymologia* **1**. 321. 7 (1937).
- CHANNON HAROLD J., MAINFOLD MALCOLME C., AND PLATT ALAN P. — The action of cystine and methionine on liver fat de position. *Biochem J.* **32**. 969. 75. (1938).
- CHASE, BARBARA W. AND LEWIS HOWARD B. — The metabolism of sulfur XX. The rate of absorption of dl methionine from the gastrointestinal tract of the white rat. *J. Biol. Chem.* **101**. 735. 40.

- (1933).
- MC. CHESNEY E. W. AND SURAIN KIRCK W. N. I. — Identification of the amino acids : p. Toluene sulfonyl chloride as a reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **59**. 1116-18, (1907).
- CUNNINGHAM BURRIS. MARY MAC INFYRE AND PAUL L. KIRCH. — The microscopy of the amino acids and their compounds. III. Coppersalt. *Microchem.* **21**. 245. 9, (1937).
- DALTON, B. JOHN AND SCHMIDT CARL L. A. — The solubilities of certain amino acids and related compounds in water, the densities of their solutions at twenty five degrees, and the calculated heats of solution and partial molal volumes. *J. Biol. Chem.* **109**. 241. 8. (1935).
- DAWBARN, MARY. — The substitution for cystine in the diet of growing rats. *Biol. Med. Sci.* **16**. 159. 68. (1938).
- DYER H. M. ET DU VIGNEAUD S. V. — Utilisation biologique de la pentocystine et de l'homométhionine. *J. Biol. Chem.* **108**. 73. 78. (1935).
- DYER ET DU VIGNEAUD. — *J. Biol. Chem.* **III**. 699. (1935).
- DYER, HELEN M. — Evidence of the physiological specificity of methionine in regard to the methylthiol group : the synthesis of ethylhomocystine (ethionine) and a study of its availability for growth. *J. Biol. Chem.* **124**. 519. 24. (1938).
- EGGLETON P. — Recent advent in Science. Biochemistry. *Science Progress.* **24**. 389. 92. (1930).
- ELLIS ET ROSC. — *J. Biol. Chem.* **94**. p. 167. (1931).
- EMERSON, KIRK ET SCHMIDT. Constante de dissociation de la methionine. *J. Biol. Chem.* **92**. p. 449. (1931).
- FILDES, P. AND G. M. RICHARDSON. — The nutrition of staphylococcus aureus; sulfur requirements. *Brit. J. Exp. Biol. Med.* **18**. 292. 304. (1937).
- FRIEDRICH AND MANDL F. — Titrimetric for the micro Carius determination. *Microchemie.* **22**. 14. 33. (1937).
- GIROUD A. ET BULLIARD H. — *Protoplasma* **19**. 381. (1933).
- GONNARD P. — L'indice de méthoxyle. Th. Doct. Univ. (Pharm.) Paris. 1937.
- GURIN S. ET CLARKE HT. — Position des ac. aminés

- libres dans les proteides et les peptides. *J. Biol. Chem.* **107**. 395. 419. (1934).
- GURIN G. AND C.F. LEGAL. — Helianthate of amino acid and polypeptide esters. *J. Am. Chem. Se* **58**. 2107. 9. (1936)
- HAMMET FREDERIC S AND KIVELEY PADIS. — De methionine in developp. t. mental growth. *Pra. Soc. Exp. Biol. Med.* **34**. 181. 3. (1936).
- HEARD VIRGINIA E AND LEWIS HOWARD B. — The metabolism of sulfur XXV. Diethary methionine as a factor related to the growth and composition of the hair of the young white rat. *J. Biol. Chem.* **123**. 203. 10. (1938).
- HILL EVELYN Mand Robson WILLIAM. — A new syn-
thetis of methionine and a theme relating certain
and amino acids. *Biochem. J.* **30**. 248. 51.)1936).
- HILL EVELYN M. AND ROBSON. — Saltingout of amino
from proteins hydrolysats. I. The isolation of
tyrosine, leucine and méthionine. *Biochem. J.* **28**.
1008. 13. (1934).
- HUGOUNENCQ et FLORENCE G. — *Bull. Soc. Chim.* **27**.
750. (1920).
- JACKSON RICHARD W. AND BLOCK RJ. — Metabolism
of cystine and methionine. *Science.* **74**. 414.
(1931).
- JACKSON ET BLOCK. — *Proc. S. Exp. biol. and med.*
30. 587 (1933).
- JACKSON ET BLOCK. — The availability of, methionine.
Proc. Soc. exp. biol. med. **30**. 587. (1933).
- JACKSON ET BLOCK. — The availility of, methionine in
supplementing a diet deficient in cystine. *J. Biol.
Chem.* **98**. 465. (1935).
- JACKSON RICHARD W. AND BLOCK RICHARD S. — Does
is (2 amino ethyl) disulfide (cystamine) promote
growth in the rat limited to an inadequate intake
of cystine and methonine? *J. Biol. Chem.* **113**.
135. 9. (1936).
- JACKSON RICHARD W. AND BLOCK J. R. — Does is
(2 amino éthyl) disulfide (cystamine) promote
growth in the rat limited to an inadequate intake
of cystine and methionine? *J. Biol. Chem.* **113**.
135. 9. (1936).
- JACKSON R.E. AND BLOCK R.J. — The metabolism of
cystine and methionine II. The availability of d
and 1 methionine and their formyl derivatives in

- the promotion of growth. *J. Biol. Chem.* **122**. 435. 435. 32. (1938).
- JONES ET NELSON. — *J. Biol. Chem.* **91**. 705. (1931).
- KALI PADA BASN AND MEGH. NATH. BASE. — Metabolism of amino acids in heart and lung tissues. *Indian J. Med. Research.* **24**. 1117. 24. (1937).
- KASSEL BEATRICE ET BRAND ERWIN. — The distribution of the sulfur in casein lactalbumine edestin and papain. *J. Biol. Chem.* **125**. 435. 43. (1938).
- KASSEL BEATRICE AND BRAND ERWIN. — Te determination of methionine, cystéine and sulfate in proteins after hydrolysis with hydriodic acid. *J. Biol. Chem.* **125**. 45. 59.
- KLAVER G. — Derives des acides methioniques. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* **54**. 208. 215. (1935).
- KOSAKE. — The metabolism of proteins and amino acids. *Animal review.* **1934**.
- KOSER STEWART A., R. D. FINCKLE, A. DORFMAN, MARY V. GORDON AND FELIX SAUNDERS. — A comparative study of the growth promoting properties of varous substances. *J. Infections Diseases.* **62**. 209. 18. (1938).
- MAX LAFON. — Données récentes relatives aux acides aminés indispensables — II. Congrès scientifique international de l'alimentation **1937**.
- LEFEVRE ET RANGIER. — Sur les fonctions chimiques des corps soufrés de l'adialysable urinaire. *Journal de Pharmacie et de chimie*, 16 février 38.
- LEFEVRE ET RANGIER. — Contribution à l'étude de la répartition du soufre organique urinaire. *Journal de Pharmacie et de Chimie*. 1^{er} mars 38. p. 204.
- LOEPFER ET BORY. — Le soufre en biologie.
- LEWIS W., BUTZ AND VINCENT DU VIGNEAUD. — The formation of a homolog of cystine by the decomposition of methionine by sulfuric acide. *J. Biol. Chem.* **99**. 135. 42. (1932).
- LEWIS. — *Jab J. biol. and Med.* **4**. 437. (1931-32).
- LEWIS HOWARDS B, BROWN BARKER H. AND WHITE FLORENCE R. — The metabolism of sulfur. XXIII. The influence of the ingestion of cystine, cysteine and méthionine on the excretion of cystine in cystinurie. *J. Biol. Chem.* **114**. 171. 84. (1936).
- MARSTON HR. — The effect of the administration of

- cystine, cysteine sulfur and of methionine on the growth of wool a merino ewe on a proteins for ration. *J. Ar. Sci.* **25**. 103. 12. (1935).
- MARTIN ET GARDNER. — *J. Biol. Chem.* **111**. 93. 1935.
- MEDES GRACE. — Metabolism of sulfur VI. Oxidation in the body of the sulfur containing amino acids and some of their partially oxidized derivation. *Biochem. J.* **31**. 1330-66. 1937.
- MITCHELL. — *J. of biol. chem.* **111**. 699. (1935).
- MUELLER J. H. — Methionine as an impurity in natural leucine preparation. *Science*. **81**. 511. (1935).
- MUELLER J. H. — *Chim. bl.* **III**. 298. 1923.
- NICOLET B.C. — Biochemistry of analogy the sulfur of cystine. *J. wasch Acad. Sci.* **28**. 84-93. (1938).
- ODAKE S. — Ueber das vorkommener Aminosäure usw. *Biochem. J.* **161**. 446. (1926).
- OPPENHEIMER, PATTERSON WILBUR I AND VINCENT DU VIGNEAUD. — The synthetis of tetradeutero homocystine and dideutero methionine *J. Biol. Chem.* **123**. 327. 34.
- PIRIE NORMAN W. — Formation of sulfate from cysteine and methionine by tissues in vitro. *Biochem. J.* **28**. 305. 12. (1934).
- NORMAN W. PIRIE. — Preparation of methionine from caseinogen. *Biochem J.* **26**. 1270. 74. (1932).
- NORMAN W. PIRIE. — Sulfur metabolism of the dog XI The metabolism of methionine and related sulfides. *Biochem J.* **26**. 2041. 5. (1932).
- POLLAK ET SPITZER. — *Chem Monatsh.* **43**. 113. (1922).
- POLONOVSKI et Mlle ISSARTEL. — *Bull. Soc. Ch. Biol.* (1939).
- POLONOVSKI ET LESPAGNOL. — Eléments de chimie organique biologique.
- Mme L. RANDOIN. — Problèmes physiologiques de l'alimentation. II^e Congrès scientifique international de l'alimentation 1937.
- ROBT H.A., PLIMMER AND LOWN DES JOHN. — Analysis of proteins 1 α The content in amino acids of the caseinogen and lactalbumine of human mlk. *Biochem J.* **31**. 1751. 57. (1938).
- ROSE, ELLIS, WINDUS ET CATHERWOOD. — *J. Biol. Chem.* **92**. XVI. (1931).
- ROSE. — *J. Biol. Chem.* **94**. 155. (1931).
- ROSE W.C. — Nutritive significance of the amino acids and certain related compounds. *Science*. **86**.

298. 300. (1937).

ROSE W. C. — The nutritive significance of the amino acids. *Physiol. Rev.* **18**. 109. 36. (1938).

RUTENHER CHARLES B AND ANDREWS JAMES C. — The applicability of the Benedict Denis procedure to the determination of méthionine sulfur. *J. Biol. Chem.* **120**. 203. 7. (1937).

SCHOBERL ET LUDWIG. — *Berl Chem. Gesell.* **76**. 1422. (1937).

SHARPENAK AE AND ERWIN GP. — Methionine contents of various edible proteins. *Vofročni Pitaniya*. **4**. 11. 17. (1937).

KARL H. SLOLTA FORSTER. — Determination of the sulfur containing structural units. *Ber.* **71**. B/1082. 8 (1938).

STEKOL J. A. AND SCHMIDT CORL L. A. — Fate of the methionine, glycine, glutamic acid and l pyrrolidon-carboxylic acid in the dog. *Univ. California Pub. Physiol.* **8**. 31. 41. (1933).

STEKOL JACOB A. — Metabolism of l and dl methionine in adult and growing dogs maintained on diets of various proteins contents. *J. Biol. Chem.* **109**. 147. 57. (1935).

STEKOL JACOB A. — Comparative studies in the sulfur metabolism of the dog and pig. *J. Biol. Chem.* **113**. 675. 82. (1936).

STEKOL JACOB A. — The mercapturic acid synthesis in animals. The extent of the synthesis of p bromophenyl mercapturic acid in dog as affected by diets of varying sulfur content. *J. Biol. Chem.* **117**. 147. 59. (1937).

STEKOL JACOB A. — The mercapturic acid synthesis in animals. VIII l cystine, dl methionine, glutathion and taurine in relation to the synthesis of mercapturic acid in the rat. *J. Biol. Chem.* **122**. 333. 42. (1938).

STERNER J. H. AND GRACE UNDES. — The affect of certain sulfur compounds on the coagulation of blood. *Am. J. Physiol.* **92**. 101. (1936).

SULLIVAN MAX. — Studies of the biochemistry of sulfur II. Further studies on the distinctive reaction for cysteine and cystine. *V. S. Publ. Health. Repts.* **44**. 1421. 8. (1929).

TETSUO TOMIYAMA AND MINORN HANADA. — Distribution of methionine in several proteins of food

- stuffs and casein. *J. Biochem. (Japan)*. **19**. 345. 51. (1931).
- GERRIT TOEMMES GROWTH. — Sulfur containing amino acid methionine. *A review of the present state of knowledge*. **1**. 337. 70. (1937).
- TONNIES GERRIT AND KOLB JOSEPH J. — Methionine studies I. The reaction of methionine and other amino acids with mercuric chloride. *J. Biol. Chem.* **126**. 367. 79. (1938).
- TRACHE W. ET PASSERGE W. — *Berl. Chem. Ges.* **49**. 1692. (1916).
- VINCENT DU VIGNEAUD AND CURTIS E. MEYER. — Isolation of methionine by enzymic hydrolysis. *J. Biol. Chem.* **94**. 641. 5. (1932).
- VINCENT DU VIGNEAUD, HELEN D. DYER and J. HARMON. — The growth promoting properties of homocystine when added to a cystine deficient diet and the proof of structure of homocystine. *J. Biol. Chem.* **101**. 719. 26. (1933).
- DU VIGNEAUD V. ET DYER H. M., JOHN C. B. ET PUTTERSON. — Synthèse de la pentocystine et de l'homométhionine. *J. Biol. Chem.* **105**. 401. 8. (1934).
- VINCENT DU VIGNEAUD, HUBERT S. LORING AND HAROLD H. CROFT. — The oxydation of the sulfur of homocystine, methionine and S. methylcysteine in the animal body. *J. Biol. Chem.* **105**. 481. 8. (1934).
- VIRTUE ET LEWIS. — *J Biol Chem.* **100**. XCV. (1933).
- VIRTUE ROBERT W. AND LEWIS HOWARD B. — The metabolism of sulfur XXI. Comparative studies of the metabolism of 1 cystine and dl methionine in the rabbit. *J. Biol. Chem.* **104**. 59. 67. (1934).
- VINCENT DU VIGNEAUD AND WILBUR I. PATTERSON. The preparation of the optically active isomers of homocystine and the demonstration of their configurational relation-schip to naturally occurring methionine. *J. Biol. Chem.* **109**. 97. 103. (1935).
- VIRTUE ROBERT W. — Sulfur partitions in cat urine following injection of monobromobenzene, cystine or methionine. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **34**. 425. 7. (1936).
- VIRTUE ROBERT W. AND VIRTUE MILDRED E. DOS-TER. — Production of taurocholic acid in the

- dog. *J. Biol. Chem.* **119**. 697. 705. (1937).
- VUBOCK F. ET BRECKER C. — *Ber. Chem. ges.* **63**. 3207. (1930).
- WEICHSELBAUM T. E., WEICHSELBAUM M. B. AND STEWART C. P. — Feeding experiments with methionine. *Nature*. **129**. 795 (1932).
- WEICHSELBAUM T. E. — Cystine deficiency in the albino rat. *Quart J. Exptl. Physiol.* **25**. 363. 7. (1935).
- WHITE ABRAHAM AND LEWIS HOWARD B. — The metabolism of sulfur. XIX. The distribution of urinary sulfur in the dog after oral administration of monobromobenzene as influenced by the character of the dietary proteins and by the feeding of 1 cystine and dl methionine. *J. Biol. Chem.* **98**. 607. 24. 1932.
- WHITE ABRAHAM AND JACKSON RICHARD W. — The effect of bromobenzene on the utilisation of cystine and methionine by the growing rat. *J. Biol. Chem.* **111**. 507. 13. (1935).
- WHITE ABRAHAM. — The production of a deficiency involving cystine and methionine by the administration of cholic acid. *J. Biol. Chem.* **112**. 503. 509. (1936).
- WHITE ABRAHAM. — Iodacetic acid and sulfur metabolism. *Science*. **86**. 588. (1938).
- WHITE ABRAHAM AND ELLIOT F. BEACH. — The role of cystine methionine and homocystine in the nutrition of the rat. *J. Biol. Chem.* **122**. 219. 26. (1938).
- WINDUS W. AND MARVEL C. S. — Synthesis of methionine. *J. Am. Chem. Soc.* **52**. 2575. 8. (1930).
- WINDUS WALLACE AND C. S. MARVEL. — Resolution of synthetic methionine. *J. Am. Chem. Soc.* **53**. 3490. 4. (1931).
- WINDUS, CATHERWOOD et ROSE. — *J. Biol. Chem.* **94**. 173.
- WOMACK MADELYN, KENNET, S. KEMMERER AND ROSE W. C. — The relation of cystine and methionine to growth. *J. Biol. Chem.* **121**. 403. 10. (1938).
- ZITTLE C. A. ET SCHMIDT C. L. A. — Chaleur de dilution et chaleur spécifique des solutions de certains amino acides. *J. Biol. Chem.* **108**. 161. 185. (1935).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE I. — Constitution, homologues. — Dérivés	15
CHAPITRE II. — Propriétés physiques et chi- miques	18
CHAPITRE III. — Préparation et synthèse	21
CHAPITRE IV. — Séparation et dosage	27
CHAPITRE V. — Etat naturel et répartition..	37
CHAPITRE VI. — Rôle de la Méthionine en Biologie	43
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61

Achévé d'imprimer sur
" Les Presses du Hibou "
61 rue de Javel à Paris
le 15 juin 1939

